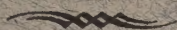


Aus der medizinischen Universitäts-Klinik Würzburg
Direktor: Universitätsprofessor Dr. Erich Grafe.

Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Gallenerkrankungen.



Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

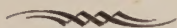
vorgelegt von
Eberhard Hampel
aus Magdeburg

Dillingen a. Donau
Druck: Schwäbische Verlagsdruckerei G. m. b. H.
1930

Aus der medizinischen Universitäts-Klinik Würzburg

Direktor: Universitätsprofessor Dr. Erich Grafe.

Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Gallenerkrankungen.



Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Eberhard Hampel

aus Magdeburg

Dillingen a. Donau

Druck: Schwäbische Verlagsdruckerei G. m. b. H.

1930

Referent: Professor Dr. Erich Grafe.

Meinen Eltern!

In seiner Arbeit „Diabetes als zweite Krankheit“ hat Professor Katsch¹⁾ auf die sekundäre Entstehung von Diabetes mellitus im Anschluß an Gallenblasenerkrankungen hingewiesen. Katsch gibt an, daß bei etwa 38 Prozent der Diabetiker Gallenblasenerkrankungen genetisch eine Rolle spielen. Sein Mitarbeiter Wöhrmann²⁾ prüfte an Hand der Krankengeschichten von Diabetikern in Bad Mergentheim die Häufigkeit des Zusammentreffens von Gallenblasenerkrankungen und Diabetes nach.

Das Material Wöhrmann's umfaßt 677 Diabetiker der Jahre 1921—1927. Von diesen hatten 240 Fälle einen negativen Befund; d. h. es bestand weder ein palpatorischer Befund in der Oberbauchgegend noch eine anamnetische Angabe über eine vorausgegangene Gallenblasenerkrankung. 437 Fälle dagegen hatten eine Leberschwellung oder es fanden sich anamnetische Angaben, die den Schluß auf krankhafte Vorgänge im „Wetterwinkel“ unter dem rechten Rippenbogen zuließen. 160 Patienten der letzten Gruppe hatten eine echte Cholecystitis, d. s. 24 Prozent aller Diabetiker. Von diesen Fällen zieht Wöhrmann in seiner Statistik diejenigen ab, welche nur wegen ihrer Gallenblasenerkrankung Mergentheim aufgesucht hatten. Es verbleiben ihm dann noch 18 Prozent seiner Diabetiker mit einer echten Cholecystitis.

Erklärt man die Wöhrmann'schen Zahlen für allgemeingültig, so muß man den Erkrankungen der Leber und Gallenwege für die Entstehung der Zuckerkrankheit eine wesentliche Rolle zuschreiben.

In der älteren Literatur beschreibt eine Anzahl von Autoren eine transitorische Glykosurie, die in einzelnen Fällen von Gallensteinerkrankung nachgewiesen wurde. Gans³⁾, der im Jahre 1891 ähnliche Beobachtungen veröffentlicht hat, erklärt den Zusammenhang in der Weise, daß die Glykosurie auf reflektorischem Wege von den gereizten Gallenwegen aus entsteht. Wir wissen heute, daß eine Schädigung der Leberzellen sich darin äußern kann, daß deren Fähigkeit, Glykogen zu speichern, herabgesetzt wird. So kann es zu vorübergehender Hyperglykaemie und Glykosurie kommen.

Naunyn, der bereits ein gelegentliches Nebeneinander von Gallenerkrankungen und Diabetes erwähnt, und v. Noorden⁴⁾, der bei nur 3 Prozent der Diabetiker ein Gallensteinleiden findet, leugnen einen inneren Zusammenhang beider Erkrankungen. Joslin⁵⁾ sucht diesen an einer Zusammenstellung von 73 Fällen kombinierten

Gallenstein- und Zuckerleidens zu beweisen. Katsch⁶⁾ hat mit dem Ausbau der Pankreasdiagnostik die Entwicklung des Diabetes aus einer vorangegangenen Gallenblasenerkrankung klinisch zu erfassen versucht.

Unbestritten ist ein häufiges Mitbefallensein des Pankreas bei Erkrankungen der Gallenwege in Form einer Pankreatitis. Vor allem ist hierauf von chirurgischer Seite hingewiesen worden. Nordmann⁷⁾ bestätigt auf Grund sorgfältiger klinisch-operativer Beobachtungen einen engen Zusammenhang zwischen Cholecystitis und chronischer Pankreaserkrankung, wobei Umber⁸⁾ betont, daß auch steinfreie Gallenwege im Sinne der Cholangie Naunyns den Ausgangspunkt des Infektes darstellen können. Kehr⁹⁾ findet bei 220 Gallensteinoperationen 69mal das Pankreas schon makroskopisch wesentlich miterkrankt. Auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Jahre 1927 hat Lotheisen die Erfahrung Schmiedens bestätigt, daß die akute Pankreatitis bei der Gallensteinkrankheit in den letzten Jahren zahlenmäßig zugenommen habe. Haberer¹⁰⁾ teilte kürzlich mit, daß er bei 88 Operationen an Patienten mit Gallenwegerkrankungen in den letzten Monaten in 10 Fällen schwerste akute Pankreatitis bzw. Pankreasnekrose beobachtet habe. Haberer rät auf Grund dieser Erfahrungen zur Frühoperation der Gallensteine, um dadurch der Gefahr zu entgehen, daß sich im Verlauf einer verschleppten Gallenwegerkrankung eine Pankreatitis bzw. Pankreasnekrose entwickelt.

Klinisch gibt sich die Pankreatitis zunächst durch eine „Fermententgleisung“ zu erkennen (erhöhte Diastase im Blut und vermehrter Uebertritt in den Urin entsprechend der Bilirubinurie — Nachweis durch die Wohlgemut'sche Probe)¹¹⁾. Katsch zeigt nun, wie im Anschluß an eine Gallenblasenentzündung Fermententgleisung als Ausdruck der Schädigung des nach außen sezernierenden tubulären Pankreasanteiles, später als Ausdruck der Schädigung des insulären Anteiles vorübergehende Glykosurie auftritt, die unter Umständen bei fortbestehender Schädlichkeit die chronische Form der Zuckerausscheidung, den Diabetes, in der Gefolgschaft hat, d. h. es käme von der primären Erkrankung des Gallensystems auf dem Wege über eine Pankreatitis zum echten Pankreasdiabetes. Bei sorgfältigem Untersuchen findet Katsch bei vielen Diabetikern, wohl als Restzustand nach alter Pankreatitis, eine topografisch dem Pankreas entsprechende Druckschmerzhaftigkeit. Die bei Gallensteinanfällen in die linke Schulter ausstrahlenden Schmerzen — früher im Sinne der Head'schen Zonen hingegenommen — deutet er als typischen Pankreasschmerz. Als solcher wird auch der Diabète douloureux französischer Autoren (mit quälenden Schmerzen in der Gegend des Ganglion solare) verständlich.

In gleicher Weise wie die Pankreasdiagnostik hat die der Gallenblasenerkrankungen mit atypischen oder geringfügigen Sympto-

men in letzten Jahren Fortschritte aufzuweisen. H. H. Berg¹²⁾ spricht von einer röntgenologisch auffindbaren „larvierten“ Form der Cholecystitis und macht diese für eine Reihe von Krankheitserscheinungen verantwortlich, die gemeinhin als nervöses Erbrechen, gastrogene Durchfälle u. ä. gedeutet werden. Auch lassen sich nach H. H. Berg¹³⁾ Magendarmsymptome, die allgemein für unbestimmt erachtet werden, häufig auf eine Cholecystopathie beziehen, oder sie entsprechen den für das Pankreas typischen Schmerzen. Singer¹⁴⁾ endlich spricht von der Interferenz der Pankreas- und Gallensymptome, wenn es bei starker Schwellung des Pankreaskopfes zur Raumbeengung (Kompression) des Choledochus und zu Gallenrückfluß (Courvoisier'sches Symptom) kommt. Schmerzhaftes Attacken ähnlich den Gallensteinanfällen, aber bei intakten Gallenwegen führt Singer auf eine primäre Pankreaserkrankung zurück.

Wie man sich das Uebergreifen einer entzündlichen Erkrankung der Leber und Gallenwege auf das Pankreas vorstellen soll, ist noch nicht einwandfrei geklärt. Ein direktes Uebergreifen vom Duktus choledochus auf den Duktus pankreatikus ist wohl denkbar, aber nicht die einzige Möglichkeit. Wöhrmann beschreibt einen Fall, bei dem trotz getrennter Mündung beider Ausführungsgänge sich im Anschluß an ein Gallenblasenleiden ein Diabetes entwickelte. Schon vor langer Zeit hat Hirschfeld¹⁵⁾ auf eine „hämatogene Ursprungsgemeinschaft“ hingewiesen. Er glaubt, daß es bei dem Diabetes im Anschluß an Infektionskrankheiten zu einer auf dem Blutwege fortgeleiteten, gleichzeitigen Erkrankung von Leber und Pankreas kommt. Strauß¹⁶⁾ hebt unter Hinweis auf die häufig einem Diabetes vorangehenden infektiösen Darmerkrankungen die engen Gefäßbeziehungen zwischen Darm, Leber und Pankreas hervor. Vieles spricht dafür, daß die Infektion des Pankreas von den Gallenwegen her auf dem Lymphwege zustande kommt. Heiberg¹⁷⁾ hat durch mikroskopische Untersuchungen eine hohe Krankheitsbereitschaft des Lymphgefäßsystems im Pankreas festgestellt. Arnsperger¹⁸⁾ hat die von den Gallenwegen zum Pankreas verlaufenden Lymphbahnen genauer beschrieben. Tatsächlich soll man entsprechend häufig bei Erkrankungen der Leber und Gallenwege die Lymphbahnen des Kapselgewebes der Leber, der Oberfläche der Gallenblase, des periportal Bindegewebes und Ligamentum hepatoduodenale bis zum Pankreas hin mitbeteiligt finden. Funk¹⁹⁾ nennt diese Vorgänge einer sympathischen Ophthalmie wesensähnlich und führt auf infizierte Lymphbahnen, auch von anderen Bauchorganen her, hauptsächlich vom Wurmfortsatz, eine Pankreaserkrankung zurück, aus der sich dann ein Diabetes entwickelt.

Auf welchem Wege man sich auch das Zustandekommen der Infektion vorstellen mag, jedenfalls besteht die Möglichkeit, daß das Pankreas in den Prozeß an Leber und Gallenwegen (Zirrhose,

Steinkrankheit, vor allem aber die entzündlichen Erkrankungen) einbezogen wird. Es braucht dabei nicht zu einer elektiven Erkrankung der Inseln zu kommen. Auch eine diffuse (interstitielle) Erkrankungsform des Pankreas kann einen Diabetes bedingen. Dies geht aus einem Aufsatz von Singer¹⁴⁾ hervor. Hierin beschreibt er einen Diabetesfall mit syphilitischer Pankreatitis, bei dem der Diabetes durch Hg und Salvarsan völlig geheilt wurde. Dieser, wie ähnliche Fälle, bei denen sich im Anschluß an eine isolierte Pankreaserkrankung (Entzündung bzw. Fettgewebsnekrose) eine Zuckerkrankheit entwickelt hat, beweisen, daß der Weg zum Diabetes über eine interstitielle Pankreatitis durchaus gangbar ist. Wenn man die Ergebnisse des Tierversuches auf den Menschen überträgt, so muß jedoch eine weitgehende Zerstörung des Pankreas angenommen werden, ehe der Diabetes klinisch nachweisbar wird; denn der experimentelle Diabetes wird erst nach Fortnahme von mindestens $\frac{9}{10}$ der Bauchspeicheldrüse erzeugt (Sandmeyer)²⁰⁾. Nach Schmieden²¹⁾ bekommen allerdings auch nur 3 Prozent der überlebenden Fälle von Pankreasnekrose späterhin einen Diabetes. Aber Katsch glaubt, daß in diesem Zusammenhange die schleichenden, mit geringfügigen Symptomen einhergehenden Pankreasaffektionen wichtiger sind als die akuten, dramatischen Erkrankungen, die der Chirurg zu sehen bekommt.

Wie verhalten sich nun bei einer Pankreasschädigung die einzelnen Drüsenbestandteile? Werden das tubuläre und das insuläre Organ in gleicher Weise in Mitleidenschaft gezogen oder sind sie verschieden widerstandsfähig? Die Unterbindung des Duktus pankreatikus im Tierexperiment bewirkt ein Zugrundegehen des tubulären Anteils und eine Hypertrophie des insulären Teiles. Nach mechanischen Schädigungen des Pankreas (operativen Eingriffen) kommt es zur Fermententgleisung, ebenso sieht man bei akuten Cholecystitiden viel häufiger eine Fermententgleisung (Schädigung des tubulären Pankreas) als eine Störung des Glukosegleichgewichtes. Diese Tatsachen scheinen für eine größere Widerstandsfähigkeit des insulären Pankreasteiles zu sprechen. Andererseits hält Wöhrmann²²⁾ den Inselteil für den empfindlicheren Indikator einer Pankreasschädigung. Er belegt diese Ansicht mit einigen Fällen, bei denen im Anschluß an Gallensteinkoliken mit Ikterus ohne vorherige Erhöhung der Diastasewerte im Urin Glykosurie auftrat, und mit weiteren, bei denen vor dem Auftreten einer Fermententgleisung der Azeton Spiegel im Blut erhöht war bzw. Azetonkörper im Urin auftraten (zitiert nach Seelig). Eine Brücke zwischen diesen anscheinend sich widersprechenden Angaben schlägt vielleicht eine Theorie von Loewi²³⁾, nach welcher außer der Pankreaserkrankung eine gleichzeitige Schädigung des Lebergewebes für das Zustandekommen einer nachweisbaren Störung des Kohlehydratstoffwechsels erforderlich ist. Eine ähnliche Ansicht äußert Funk, der neben

der zellulären, meist infektiös bedingten Pankreasschädigung ein Versagen des „Leberfilters“ für den Diabetes verantwortlich macht (evt. wiederum Störung der Leberarbeit bei chronischer Cholecystopathie; Katsch). Es treten dann nämlich bei gleichzeitig undichtem „Darmfilter“ nicht neutral abgebaute Eiweißstoffe in das Blut über und bewirken neben einer Aenderung der Leukozytenformel Erhöhung des Blutzuckerspiegels und Glykosurie. Labbé endlich spricht von einem Diabète hépatopankréatique.

Reicher²⁴⁾ betont, daß bei Gallensteinkranken häufig Stoffwechselstörungen wie beim Diabetes gefunden werden. Schwangere zeigen einerseits Veränderungen ihrer Gallenwege, die häufig nach der Geburt zu einem Gallenleiden führen, andererseits ist ihre Kohlehydrattoleranz herabgesetzt, eine Tatsache, die bekanntlich geradezu zum Schwangerschaftsnachweis verwertet wird.

Molnar²⁵⁾ findet in der Hypercholesterinaemie ein dem Diabetes und anderen mit ihm in Zusammenhang gebrachten Erkrankungen gemeinsames Symptom. Hypercholesterinaemie wird sowohl beim Diabetes als auch bei der Gallensteinkrankheit, ferner bei der häufig mit letzterer gleichzeitig vorhandenen Achylia gastrica bzw. Subazidität, bei einigen Infektionskrankheiten (Typhus) und endlich bei dem Nierensteinleiden nachgewiesen. Nach Molnar ist der Diabetes mit Nierensteinen relativ doppelt so häufig kombiniert wie mit Gallensteinen. Nach diesen Feststellungen liegt die Frage nahe, ob die Zuckerkrankheit vielleicht gar nicht der Folgeschaden eines Gallenblasenleidens ist, vielmehr beiden Erkrankungen eine gemeinsame Ursache zu Grunde liegt, eine Störung im Lipidstoffwechsel. Da einerseits Aschoff und Bacmeister²⁶⁾ die Hypercholesterinaemie als disponierendes Moment für die Bildung von Gallensteinen betrachten, andererseits nach Wacker²⁷⁾ der Diabetiker in der Acidose Cholesterin speichern soll, ist sogar denkbar, daß der diabetische Organismus in erhöhtem Maße zur Gallensteinbildung neigt. Diese beiden Möglichkeiten erwägt Horwitz²⁸⁾ in einer neueren Arbeit, nachdem er zu dem Ergebnis gekommen ist, daß der Diabetes nur sehr selten als Folge einer Cholelithiasis mit sekundären Veränderungen am Pankreas auftritt. Er konnte nur in 1,5 Prozent der Fälle von Gallenblasenerkrankung eine Glykosurie nachweisen. Nur bei 17,8 Prozent seiner Patienten mit Gallenblasenerkrankungen fiel die Pankreasfunktionsprüfung im Sinne einer Mitbeteiligung des Organs aus.

In einer neueren Statistik (1928)²²⁾ daraufhin untersuchter Diabetiker findet Wöhrmann in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine mehr oder weniger starke Leberschwellung. Nur bei 37 von 175 Patienten war kein entsprechender Befund zu erheben. 63 Patienten (= 36 Prozent) hatten eine sichere Gallenblasenerkrankung durchgemacht. Bei genauem Untersuchen findet

Funk bei über 70 Prozent seiner Diabetiker eine druckempfindliche Gallenblase, zum mindesten einen harten, druckempfindlichen Lebertrand. Doch braucht nicht jede Lebervergrößerung oder derbere Beschaffenheit derselben eine ernstere Beteiligung der Leber darzustellen. Einfache Ueberernährung (*Engouement du foie*) sowie Verfettung des Organs müssen nach Singer in Erwägung gezogen werden. Daß aber mitunter ein Gallensteinleiden unerkannt den Diabetes begleitet, beweisen einwandfrei Fälle mit anscheinend genuinem Diabetes, bei denen die Proteinkörpertherapie eine Gallenkolik hervorrief, die als Herdreaktion zu deuten war (Singer)²⁹).

Von keiner Seite wird den Gallenerkrankungen allein die Schuld am Zustandekommen des Diabetes beigemessen, am wenigsten bei jugendlichen Diabetikern. Konstitution, heredofamiliäre Anlage, angeborene Minderwertigkeit des Pankreas, die nach Ribbert³⁰) in einer Resistenzschwäche der Inseln gegen äußere Schädlichkeiten besteht, bleiben unerläßliche Hilfsfaktoren. Im letzteren Falle, bei Bestehen einer sogenannten „pankreatischen Minusvariante“ würde das Hinzutreten einer Pankreatitis den Zusammenbruch des schwächlichen Inselnsystems bewirken. Außerdem spielen, wie auch Katsch³¹) angibt, Gleichgewichtsstörungen im endokrinen System (Diabetes der Akromegalen), bei den Altersdiabetikern Arteriosklerose und Zirkulationsstörungen, in einzelnen Fällen die Lues eine Rolle. Moritz berichtet, daß unter den Diabetikern der Hundertsatz mit positivem Wassermann nicht größer ist als bei anderen Krankheiten. Wiechmann³²) führt eine Reihe ätiologisch beschuldigter Krankheiten auf: verschiedenste Infektionen, Malaria, Grippe, Angina, Scharlach, Erythema exsudativum multiforme, Erysipel. Er hält einen infektiös bedingten Diabetes für durchaus möglich, schiebt aber auch die Bedeutung der Gallensteine für sein Entstehen in den Vordergrund. Tuberkulose scheidet nach pathologisch-anatomischen Angaben als Ursache aus, ebenso nach den Kriegserfahrungen ein psychisches oder ein physisches Trauma, falls nicht das Pankreas selbst getroffen wurde.

Einige Tatsachen widersprechen der Annahme, daß die Gallensteinkrankheit eine häufige Ursache des Diabetes sein soll. So ist es auffällig, daß Frauen nach Arnsperger im mittleren Lebensalter zwar 7mal häufiger als Männer an Gallensteinen, aber keinesfalls in gleichem oder ähnlichem Verhältnis an Diabetes erkranken. Nach neueren Statistiken tritt die Zuckerkrankheit im Gegenteil in den mittleren Lebensdezzennien etwa doppelt so häufig bei Männern auf als bei Frauen (C. von Noorden und Isaac)³³). Weiterhin zeigen die Statistiken, daß die Häufigkeit der Gallensteine mit dem Alter zunimmt. Wir finden aber nicht, wie wir es erwarten sollten, eine entsprechende Zunahme der Zuckerkrankheit unter älteren Leuten. Eher wird die Zuckerkrankheit bei ihnen seltener.

Wie stellt sich nun die pathologische Anatomie zu unserer Frage? In der mir zugänglichen Literatur fand ich hierüber nur vereinzelte Angaben. Wunderlich erwähnt nur, daß bei Autopsien von Diabetikern pathologische Veränderungen an den Gallenwegen gefunden werden. Wiechmann hat nach Durchsicht von Sektionsprotokollen feststellen können, daß man bei den Leichen von Diabetikern häufiger als bei anderen Leichen Gallensteine antrifft. Bei 126 Sektionen von Diabetikern wurden 13mal, d. i. in 10,3 Prozent, Gallensteine gefunden, bei 500 anderen Sektionen 24mal, d. i. in 4,8 Prozent der Fälle. Nach anderen autoptischen Befunden (Riedel, Courvoisier)³⁴⁾ sollen aber etwa 10 Prozent aller Menschen Gallensteine haben. Katsch führt an, daß nach Sektionsstatistiken in 20 oder mehr Prozent der Diabetesfälle Gallensteine gefunden werden.

Prognostisch scheint der sekundäre Diabetes nach Gallenblasenerkrankungen günstiger bewertet werden zu können als der genuine. Katsch regt an, diejenigen Fälle mit Gallensteinerkrankung herauszusuchen, bei denen ein Stoffwechselzusammenbruch droht, um sie dann zu operieren, wie es Joslin vorschlägt. Von diesen beiden Gesichtspunkten betrachtet gewinnt die Frage nach der ätiologischen Bedeutung der Gallenerkrankungen im Gesamtbilde des Diabetes auch für die Praxis einen hohen Wert.

Der liebenswürdigen Anregung von Herrn Professor Grafe folgend, habe ich das Krankengeschichtenmaterial der Würzburger medizinischen Universitätsklinik daraufhin durchgesehen, ob Gallenblasenerkrankungen und Diabetes in so häufigem Maße zusammen vorkommen, wie dies Katsch und Wöhrmann durch ihre großen Statistiken zu beweisen suchen.

Meine Zusammenstellung umfaßt 360 Diabetesfälle der Jahre 1921 bis 1929 und 384 Fälle von Leber- und Gallenerkrankungen der gleichen Zeitspanne.

Die Diabetiker wurden in 4 Gruppen eingeteilt: 1. Gruppe: mit einem gegenwärtigen, d. h. zur Zeit des Klinikaufenthaltes vorhandenen Leber- oder Gallenblasenbefund. Es sind 60 Patienten. Fast alle (51 Patienten) haben eine vergrößerte Leber: ein- bis zweibis drei Querfinger, sogar handbreit den Rippenbogen überragend; mit scharfem, abgerundetem oder höckrigem Rand; von verschieden derber Beschaffenheit und Druckschmerzhaftigkeit. 6 dieser Patienten haben eine Leberzirrhose, wovon wiederum 3 Fälle unter der Diagnose Bronzediabetes aufgeführt sind. In einzelnen Fällen ist die Lebervergrößerung möglicherweise durch eine Kreislaufinsuffizienz bedingt (Stauungsorgane).

In 13 Fällen — meist neben einer nachweisbaren Lebervergrößerung — treten Urobilin bzw. Urobilinogen vermehrt im Urin auf.

Ein Fall mit Lebervergrößerung, ein weiterer mit Leberzirrhose zeigen subikterische Verfärbung.

Bei einem Patienten wurde ein mit Ikterus einhergehender leichter Gallensteinanfall in der Klinik beobachtet, der ohne Einfluß auf den Zuckerhaushalt blieb.

10 Fälle, in deren Anamnese ein Ikterus, ein Gallensteinleiden, teilweise schon lange Zeit zurückliegend, oder wie bei 2 von diesen eine „Leberanschoppung“ vermerkt war, wurden mit in diese Gruppe einbezogen, weil sie daneben noch objektiv nachweisbare Symptome von Seiten der Leber bzw. Gallenblase hatten. Unter diesen befindet sich ein Patient mit erhöhtem Blutzuckerspiegel, der bei 8 Tage zurückliegenden Gallenkoliken, Leberschwellung, Druckschmerzhaftigkeit in der Mitte des Leibes, vermehrtem Urobilin und Urobilinogen im Urin, bei Fortbestehen von Fieber und bedrohlichen Erscheinungen zur Operation verlegt wurde.

Neben den scharf umrissenen Symptomen finden sich Klagen allgemeiner Art, die sich auf den Magendarmtraktus beziehen. Auch die im Gallensteinanfall nach links ausstrahlenden Pankreasschmerzen werden erwähnt.

Bei einem Zuckerkranken mit vergrößerter Leber und vermehrtem Urobilin im Harn ergab die Operation ein Karzinom des Pankreaskopfes, das auf den Choledochus drückte. In einem Falle deckte die Sektion eine chronische Cholecystitis auf, die klinisch nicht diagnostizierbar war.

Bei 7 Patienten war ein familiäres Auftreten der Zuckerkrankheit bekannt.

Die 2. Gruppe bilden 19 Patienten, bei denen anamnestische Angaben über einen Ikterus oder ein Gallensteinleiden vorliegen, oder die cholecystektomiert sind.

15 dieser Patienten haben ein Gallensteinleiden gehabt, mit Koliken, in 6 Fällen mit Ikterus einhergehend. Bei 5 von ihnen ist auf operativem Wege die Gallenblase entfernt worden.

In einzelnen Fällen ist ein deutlicher zeitlicher Zusammenhang zwischen Gallensteinleiden und Manifestwerden des Diabetes ersichtlich, in anderen sind die cholecystitischen Erscheinungen schon vor längerer Zeit abgeklungen oder sie bestehen noch weiter fort.

In 4 Fällen wurde nur eine Gelbsucht in Erinnerung gebracht, einer davon hatte allerdings „manchmal“ Beschwerden im rechten Oberbauch. Nebenbei werden häufiger Magendarmkatarrhe angegeben.

In einem Falle (Blutzucker bis 198mg Prozent) mit anamnestischen Gallensteinanfällen und Steinabgang ergab die Sektion einen kleinen Tumor an der Papilla Vateri (Atrophie geringen Grades des Pankreas, in den Pankreasgängen galliger Inhalt).

In 6 Fällen tritt die Zuckerkrankheit erblich auf.

Der Krankheitsverlauf bei einer 58jährigen Frau K. verdient ausführlicher geschildert zu werden. Kurze Vorgeschichte: Eine Schwester gallenstein- und zuckerleidend. Pat. als Mädchen bleich-süchtig. Seit 1903 langsam wachsender Kropf bemerkt. 1917 Sodbrennen, Druckgefühl im Magen. Während des Krieges wiederholt Gallensteinanfälle; Druck in der rechten Oberbauchgegend und heftige Schmerzen, die in beide Schultern und Arme ausstrahlen. Bis 1925 in Zeitabständen von Wochen bis Monaten sich wiederholende Anfälle. 1925- 1928 keine Anfälle mehr. Seit 1922 schlechte Zähne. November 1928 wird, durch starkes Durstgefühl aufmerksam gemacht, Zucker festgestellt. Diätbehandlung. Dezember 1928 erneut Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend mit Stuhlverstopfung und Brechreiz. - Chirurgische Universitätsklinik: Reflektorische Bauchdeckenspannung rechts. Leber vergrößert, bis zum Nabel herabreichend. An ihrem unteren Rand die kleinapfelgroße, prallgefüllte, druckempfindliche Gallenblase. Bei der Operation (Cholecystektomie) findet man eine Wandphlegmone der Gallenblase mit einem Abszeß am Blasenhalbs infolge eines eingeklemmten Steines. - Verlauf: Der Blutzuckerspiegel betrug vor der Operation 205mg Prozent und wurde mit tgl. 100 Einheiten Insulin auf 115mg Prozent gesenkt. Auf dieser Höhe bleibt er mit leichten Schwankungen. 8 Tage nach der Operation verschwindet unter tgl. 2mal 30 Einheiten Insulin der Zucker aus dem Urin bei einer Kohlehydratzufuhr von 25,55. Allmähliche Herabsetzung der Insulindosen. Am 18. Tage nach der Operation wird Insulin abgesetzt. Bei weiterer Steigerung der Kohlehydratzufuhr auf 50/100 sinkt sogar der Blutzuckerspiegel bis zur unteren Grenze des Normalen. In der Epikrise heißt es: „Etwa 10 Tage nach der Operation überraschend hohe und anhaltende Toleranzsteigerung, so daß auf Insulin verzichtet und die Kohlehydratzufuhr auf 50/100 gesteigert werden konnte. Diabetes bei der Entlassung praktisch verschwunden. Dies weist auf einen Zusammenhang des entzündlichen Prozesses an der Gallenblase mit dem Diabetes hin, vielleicht auf dem Wege über eine Pankreatitis.“ —

Es folgt die 3. Gruppe von 11 Patienten mit unbestimmten Angaben.

Nicht mit Bestimmtheit gedeutete Symptome, wie Schmerzen und Spannungsgefühl unter dem rechten Rippenbogen. Druckschmerzhaftigkeit der Lebergegend, des rechten Oberbauches, sind hierunter zusammengefaßt.

In der 4. Gruppe vereinen sich die übrigen 270 Diabetesfälle, die weder in ihrer Anamnese, noch im derzeitigen Krankheitsbefund Verdachtsmomente für eine Leber- oder Gallenblasenerkrankung ergeben.

Bei 5 Fällen besteht neben der Zuckererkrankung ein Nierensteinleiden. 5mal ergibt die Magenaussheberung eine Subazidität bzw. Anazidität.

Bei 38 Patienten handelt es sich um einen familiär auftretenden Diabetes.

Die Zahl der 384 Leber- und Gallenkranken, auch aus den Jahren 1921–1929, setzt sich zusammen aus 81 Patienten mit einem katarrhalischen Ikterus und 303 Patienten, bei denen die Diagnose einer Cholelithiasis, Cholecystitis, Cholangitis bzw. Cholecystopathie gestellt wurde.

Unter den letztgenannten 303 Fällen sind nur 3 Diabetiker. In 4 Fällen ist das Pankreas mitbetroffen: und zwar ist die Diagnose zweimal durch Operation als Pankreatitis bzw. Fettgewebnekrose des Pankreaskopfes gesichert, die beiden anderen Patienten boten das Symptom des typischen, in die linke Schulter ausstrahlenden Pankreasschmerzes.

Ueber einen dieser Fälle von Gallensteinerkrankung mit gleichzeitigem Diabetes sei kurz berichtet. Dr. W. (1928) 54 Jahre alt. Familienanamnese belanglos. Es besteht eine angeborene Entwicklungsstörung des linken Vorderarmes. Mit 24 Jahren Podagraanfalle, die sich bis 1915 alle Jahre zweimal wiederholen: vor 20 Jahren eine „Leberanschoppung“. 1924 werden erstmalig geringe Mengen Zucker festgestellt, die jedoch ohne besondere Diät wieder aus dem Urin verschwinden. März 1926 Gallenkoliken: Leber stark vergrößert: 0.5 Prozent Harnzucker, ohne Diät verschwindend (Mergentheim). Blutdruck 140mm Hg nach Riva-Rocci. Januar 1927 wiederum Gallensteinkolik: Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend, auch nach links ausstrahlend. 1.4 Prozent Zucker im Harn, Blutzucker 137mg Prozent. Kohlehydratreduktion: Urin zuckerfrei, Blutzucker 117mgr Prozent. Im Verlauf des Jahres keine Anfälle mehr, immer noch Druckgefühl in der Oberbauchgegend, vorzugsweise links. Stuhl in letzterer Zeit heller gefärbt. Patient klagt über Herzbeklemmungen. — Mai 1928 (Mergentheim) Blutdruck 155mm Hg. Leberrand drei bis vier Querfinger unterhalb des Rippenbogens, ziemlich scharfrandig. Kein Druckschmerz in der Gallenblasengegend. Im Urin Saccharum (0.7–1.9 Prozent); Blutzucker bei gewöhnlicher Kost 152mg Prozent. Kohlehydrate auf 100 gr Grahambrot eingeschränkt: Urin frei von Zucker. Pat. wird auf einem Spaziergang vom Regen durchnäßt. Abends Frösteln und Unbehagen. Am nächsten Tage Druck und Schweregefühl in der Oberbauchgegend mit Aufstoßen. Die Bauchdecken sind weich. Der untere Leberrand ist deutlich fühlbar und überragt in der Brustwarzenlinie den Rippenbogen um zwei bis drei Querfinger. In der Gallenblasengegend kein besonderer Druckschmerz, dagegen ist die Magengrube, besonders oben und rechts empfindlich. Fieber bis 38.7. Die Schmerzen lokalisieren sich

allmählich mehr in der Gallenblasengegend; Blinddarmgegend weich und nicht druckschmerzhaft. Resistenz und Druckschmerz werden ausgesprochen. Rechtsseitige reflektorische Bauchdeckenspannung. Im Urin fragliche Reduktion, Azetonprobe und Azetessigsäureprobe positiv; Urobilinogen nicht vermehrt, kein Bilirubin. Da Patient Blinddarmentzündung befürchtet, kommt er in die Würzburger chirurgische Universitätsklinik, wird aber von dort in die medizinische Universitätsklinik verlegt. Dortiger Befund: Adipositas. Keine reflektorische Bauchdeckenspannung. Leberrand 3—4cm unterhalb des Rippenbogens. Gallenblase druckschmerzhaft. Das Blutbild bietet keine Besonderheiten. Im Urin leichte Vermehrung von Urobilinogen und Urobilin; Saccharum 1,7 Prozent. Blutzucker 133mgr Prozent. Der Patient bekommt Decholin intravenös. Daraufhin wieder starke Schmerzen in der Gallenblasengegend. Temperaturerhöhung bis auf 39,5°. 10 000 Leukozyten im cbmm Blut. Verschlechterung des Diabetes. Starke Azidosis; Zuckerausscheidung im Harn 1,5 Prozent; doch werden pro Tag höchstens 10 gr Zucker ausgeschieden. Der Blutzucker schwankt dabei zwischen 115mgr Prozent und 133mgr Prozent. Es wird Insulin verabreicht. Das Fieber und die cholecystitischen Erscheinungen klingen wieder ab. Es besteht nur noch eine geringfügige Druckempfindlichkeit der Gallenblasengegend. Gleichzeitig verschwinden die Azetonkörper aus dem Urin. Blutzucker 114mgr Prozent. Kein Harnzucker. Trotz reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten bleibt der Urin vollkommen frei von Zucker und Azetonkörpern. Patient beschwerdefrei entlassen. Diagnose: chronische Cholelithiasis mit akuten Schüben. Zusammenfassung: Der Mergentheimer Gallensteinanfall klingt hier zunächst ab. Nach zwei fieberfreien Tagen kommt es zu einem neuen, hartnäckigen Schub mit hohen Temperaturen. Das Auf-flackern der cholecystitischen Erscheinungen bedingt eine Verschlechterung des Diabetes. Es kommt zu deutlicher Azidosis, so daß zu Insulin gegriffen werden muß. Mit dem Rückgang der cholecystitischen Erscheinungen verschwinden ohne Insulin die Azetonkörper aus dem Urin, der Blutzuckerspiegel senkt sich zu normaler Höhe, und Harnzucker wird nicht mehr nachgewiesen.

Die 81 Patienten mit katarrhalischem Ikterus zeigen nur in einem Falle mit Abklingen der Gelbverfärbung eine positive Zuckerprobe im Urin, die drei Wochen positiv bleibt. Bei einem zweiten Kranken treten nur ähnliche Symptome wie bei einer Zuckerkrankheit (Durst, Müdigkeit, Gewichtsabnahme) auf, ohne daß eine Glykosurie nachweisbar wäre.

Eine Gegenüberstellung der gefundenen Zahlenverhältnisse und der Zahlen der Wöhrmann'schen Statistik zeigt, daß sie keinesfalls in Einklang miteinander stehen. Es ergibt sich ein gänzlich anderes Bild der Häufigkeit des Zusammentreffens von Gallenblasenerkrankungen und Diabetes mellitus.

Wöhrmann findet bei rund 65 Prozent seiner Diabetesfälle eine Leberschwellung oder eine anamnestiche Angabe über Beschwerden in der rechten Oberbauchgegend in den Krankengeschichten vermerkt; ja nach seiner neueren Statistik haben 4,5 der Diabetiker, die allerdings mit besonderer Sorgfalt daraufhin untersucht wurden, eine Leberschwellung verschieden hohen Grades. Bei dem mir zur Verfügung stehenden Material weist dagegen in 75 Prozent der Fälle (Gruppe 4 der Diabetiker) nichts darauf hin, daß eine Erkrankung der Leber oder der Gallenwege besteht oder je bestanden hat. Bei den übrigen 25 Prozent der Fälle — die Gruppen 1, 2 und 3 der Diabetiker zusammengekommen — wird entweder eine Leberschwellung gefunden oder eine Erkrankung der Gallenwege bestätigt. Aber nur bei 22 Patienten, d. s. 6,1 Prozent aller hier beobachteten Diabetiker, wird eine echte Cholecystitis nachgewiesen, während Wöhrmann eine solche bei 18 Prozent seiner Fälle feststellen konnte. In der späteren Zusammenstellung Wöhrmanns wird dieser Prozentsatz sogar verdoppelt. Er entspricht damit annähernd dem von Katsch angegebenen Zahlenverhältnis, wonach bei 38 Prozent der Diabetiker eine Gallenblasenerkrankung bestehen soll.

Wenn Wöhrmann bei den Fällen mit sekundärem Diabetes nach Gallenblasenerkrankungen eine Abnahme des Hundertsatzes von Kranken mit erbtem Diabetes findet, ganz besonders bei den Kranken mit einer echten Cholecystitis, so läßt sich auch diese Feststellung nach dem vorliegenden Material nicht bestätigen. Es ist vielmehr auffällig, daß hier bei den Diabetikern der 2. Gruppe, die doch in der Mehrzahl eine Cholecystitis gehabt haben, die Krankheit wesentlich häufiger erblich bedingt ist als bei den Kranken der anderen 3 Gruppen, nämlich in 31,6 Prozent der Fälle gegenüber nur 9,1 bis 14,1 Prozent der übrigen Gruppen. Dieses Ergebnis würde eher für die Annahme einer „pankreatischen Minusvariante“ als eines wesentlichen Faktors beim Zustandekommen eines Diabetes im Gefolge einer Gallenblasenerkrankung sprechen.

Es muß betont werden, daß die erste Wöhrmann'sche Statistik — wie die vorliegende — rückläufig nach Krankengeschichten zusammengestellt wurde, in denen die Syndromfolge von Gallenblasenerkrankungen und Diabetes nicht beachtet worden war. Daß trotzdem beide Aufstellungen zu einem so auffallend verschiedenen Ergebnis führen, muß irgend eine Ursache haben. Der hauptsächlichste Grund liegt vielleicht doch entgegen der Annahme Wöhrmanns in der verschiedenen Zusammensetzung des Krankenmaterials. Mergentheim wird außer von Magen- und Darmkranken und Stoffwechselkranken in der Hauptsache von Gallensteinleidenden und von Zuckerkranken aufgesucht. Diese Tatsache weist wohl mit Deutlichkeit darauf hin, daß bei den Kranken, welche nach Mergentheim

kommen, das Zusammentreffen der verschiedenen, eben genannten Krankheiten mehr zufällig ist.

Bei den Kranken der Würzburger medizinischen Universitätsklinik mit einer Gelbsucht oder einer entzündlichen Erkrankung der Gallenwege bzw. einem Gallensteinleiden wurde nur in 1 Prozent der Fälle ein Diabetes beobachtet. Natürlich sind zahlreiche Fälle nicht katamnestisch nachuntersucht worden; denn sie haben die Klinik nicht wieder aufgesucht. Dagegen kehren die Kranken der Heilbäder häufig Jahr für Jahr in das Bad zurück, von dem sie Heilung ihrer Krankheit erhoffen, und können so im Hinblick auf ihren Krankheitsverlauf oft lange Zeit beobachtet werden. Bestanden aber gleichzeitig ein Diabetes und ein Gallensteinleiden, so ließ sich zeigen, daß letzteres einen erheblichen Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel ausüben kann in der Weise, daß mit dem Aufflackern entzündlicher Vorgänge in der Gallenblase auch der Diabetes verschlimmert wird. Eine Pankreatitis als Zwischenglied in der Reihenfolge dieser Erscheinungen erklärt zwanglos deren Zusammenhang.

Katsch fordert, einmal bei den Kranken mit Gallenblasenaffektionen sorgfältig auf die klinischen Zeichen zu achten, die durch eine Pankreaserkrankung bedingt werden, andererseits bei den Zuckerkranken ausdrücklich nach zurückliegenden schmerzhaften Sensationen in der rechten Oberbauchgegend zu fragen, um unter Zuhilfenahme der Röntgendiagnostik auch die larvierten Formen der Cholecystitis zu entdecken.

Es erscheint möglich, daß die Befolgung dieser Forderungen ein häufigeres Zusammentreffen von Gallenblasenerkrankungen und der Zuckerkrankheit ergeben kann als aus der vorliegenden Statistik hervorgeht. Die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges in der Weise, daß der Diabetes als Zweitschaden nach einer vorausgegangenen Gallenblasenerkrankung häufig auftreten soll, konnte jedenfalls bei dem Material der Würzburger medizinischen Universitätsklinik nur in einigen Fällen bestätigt werden.

Zum Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Grafe für die Ueberlassung dieser Arbeit sowie für die lebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung derselben meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich vorstehende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt habe.

Eberhard Hampel.

Literatur.

1. Katsch, Archiv üfr Verdauungskrankheiten 1928, 43. Festschrift für Ismar Boas.
2. Wöhrmann, Zeitschrift für klinische Medizin 1928.
3. Gans, Kongreßblatt für die innere Medizin 10, 75.
4. v. Noorden: Zuckerkrankheit 1907.
5. Joslin, The treatment of Diabetes mellitus. London 1924.
6. Katsch, Referat auf der 4. Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Berlin. Verlag Karger 1924 S. 89 und klinische Wochenschrift 1925, 7.
7. Nordmann, Archiv für klin. Chirurgie 1923, 127 S. 600.
8. Umber, Klinische Wochenschrift 1923, 13.
9. Kehr, Fortbildungsvortrag in d. Gesellschaft d. Halberstädter Aerzte, 5. Nov. 1908
10. Haberer, Medizinische Klinik 1929, 41.
11. Wohlgemut, Biochemische Zeitschrift 1908, 9.
12. H. H. Berg, Deutsche medizinische Wochenschrift 1926, 21.
13. H. H. Berg, Deutsche medizinische Wochenschrift 1926, 21.
14. Singer, Medizinische Klinik 1928, 48.
15. Hirschfeld, Berliner klinische Wochenschrift 1908, 11; Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, 4.
16. Strauß, Klinische Wochenschrift 1922, 18.
17. Heiberg, Deutsche medizinische Wochenschrift 1916, 9; Krankheiten des Pankreas 1914, S. 264 ff.
18. Arnsperger, Münchner medizinische Wochenschrift 1911, 14.
19. Funk, Medizinische Klinik 1924, 41.
20. Sandmeyer, Zeitschrift für Biologie 31.
21. Schmieden, Referat auf der Tagung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1927.
22. Wöhrmann, Deutsche medizinische Wochenschrift 1929, 29.
23. Loewi, Referat auf der 7. Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Wien 1927.
24. Reicher, 31. Kongreß für innere Medizin.
25. Molnar, Deutsche medizinische Wochenschrift 1929, 27.
26. Aschoff und Bacmeister, Die Cholelithiasis. Jena 1909.
27. Wacker, Zeitschrift f. physiologische Chemie. 80.
28. Horwitz, Medizinische Klinik 1929, 33.
29. Singer, Die Reizkörperbehandlung des Diabetes. Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien.
30. Ribbert, Deutsche medizinische Wochenschrift 1915, 34.
31. Katsch, Deutsche medizinische Wochenschrift 1928, 36.
32. Wiechmann, Münchner medizinische Wochenschrift 1929, 3.
33. v. Noorden und Isaak, Die Zuckerkrankheit, Berlin 1927.
34. Riedel, Courvoisier, Lenhartz, bei Kehr, Cholelithiasis in Kraus-Brugsch, Path. und Ther. innerer Krankheiten.



Lebenslauf.

Am 29. Januar 1907 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Georg Hampel und seiner Frau Erni, geb. Löhning in Posen geboren. Mit 6 Jahren kam ich in die Vorschule, seit Ostern 1916 besuchte ich das Kaiserin Augusta-Viktoria-Gymnasium in Posen. Anfang 1919 trat ich zum „Deutschen Gymnasium“ in Posen über. Da meine Eltern nach Magdeburg übersiedelten, kam ich in das dortige Domgynasium, an dem ich Ostern 1925 das Abiturientenexamen ablegte. Ich wandte mich dem Medizinstudium zu und verbrachte die ersten Semester in Tübingen, wo ich nach 4 Semestern das Physikum bestand. Die klinischen Semester studierte ich in München, Kiel, Leipzig und zuletzt in Würzburg. Das medizinische Staatsexamen beendete ich am 20. Mai 1930 in Würzburg.



